DIE FRUCHTWASSERTHROMBOKINASE ALS URSACHE DER GEBURTSBEDINGTEN AFIBRINOGENÄMIE

Norbert Riedel

1967

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546019_0062

AUS DER II. FRAUENKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. R. FIKENTSCHER

DIE FRUCHTWASSERTHROMBOKINASE ALS URSACHE DER GEBURTSBEDINGTEN AFIBRINOGENÄMIE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Norbert Riedel

aus Mindeheim/Schwaben

München 1967

LEIDIG-DRUCK, 8000 München - 25, Schöttlstraße 9. Tel. 77 26 33

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Professor Dr. K. SEMM
Mitberichterstatter:	Professor Dr. R. FIKENTSCHER
Dekan:	Professor Dr. M. KIESE

Tag der mündlichen Prüfung: 14. 2. 1967

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. Einleitung	5
B. Literaturbesprechung	6
I. Das Eindringen des Fruchtwassers in den mütterlichen Kreislauf	6
II. Das klinische Bild der Fruchtwasser-Infusion	8
III. Die Art der Folgen der Fruchtwasser-Infusion	9
IV. Die Behandlung der Gerinnungsstörungen	11
C. Material und Methodik	13
D. Eigene Untersuchungen	14
1. Bestimmung der Thrombokinaseaktivität des Fruchtwassers	15
2. Die Thrombokinaseaktivität von zentrifugiertem Fruchtwasser	17
Die Thrombokinaseaktivität der resuspendierten Epithelschuppen	19
Die Thrombokinaseaktivität von filtriertem Fruchtwasser	21
3. Die Thrombokinaseaktivität des Fruchtwassers nach fortlaufender Verdünnung	23
4. Die Thrombokinaseaktivität von 28 Tage altem Fruchtwasser	25
5. Erwärmen des Fruchtwassers auf 50° C	26
Kochen des Fruchtwassers	27
E. Diskussion	28
1. Bestimmung der Thrombokinaseaktivität des Fruchtwassers	28
2. Bestimmung der Thrombokinaseaktivität des zentrifugierten Fruchtwassers, des filtrierten Fruchtwassers und der Epithelschuppen	29

Seite

3. Bestimmung der Thrombokinaseaktivität des Frucht-wassers nach fortlaufender Verdünnung 30

4. Beeinflussung der Thrombokinaseaktivität des Frucht-wassers durch äußere Faktoren 31

5. Prüfung der Thermolabilität der Fruchtwasser-thrombokinase und Nachweis gegen die Gerinnung gerichteter Hemmfaktoren 31

F. Zusammenfassung 33

Literaturverzeichnis 36

A. EINLEITUNG

Trotz gut kontrahiertem und unversehrtem Uterus kann es in der Geburtshilfe zu unstillbaren Blutungen kommen. Die Diagnose wird letztlich durch die Untersuchung des Blutes gestellt: Es fehlt ihm jegliche Tendenz zur Gerinnung. Das Auftreten dieser Blutgerinnungsstörungen zählt zu den schwersten Komplikationen in der Geburtshilfe.

Auf Anregung von Herrn Professor Dr. K. SEMM habe ich mir zur Aufgabe gestellt, die thromboplastische Aktivität des Fruchtwassers als Ursache der geburtsbedingten Afibrinogenämie zu untersuchen.

B. LITERATURBESPRECHUNG

Schon JOHNSON (19), KNOPP (22) und RUSSMANN (37) haben 1914 über die koagulationsfördernde Wirkung des Fruchtwassers geschrieben. Nach Ansicht von KNOPP (22), BONDI (5) (1903) und MAEDA (23) (1924) wird diese koagulationsfördernde Wirkung durch ein koagulierendes Ferment verursacht.

RENDEISTEIN (33) bemerkte nach Fließen von Fruchtwasser auf die Episiotomiewunde eine geringere Blutung und eine sehr schnelle Blutgerinnung.

Andere Autoren wie WATKINS (63) und CROWDER (9) beschrieben durch Fruchtwasser verursachte Lungenembolien, Hyperkoagulämien, intravasale Fibrinausscheidungen, Afibrinogenämien und schwere Hämorrhagien während der Geburt und post partum.

Die Fruchtwasserinfusion hat bei der Entstehung von Gerinnungsstörungen eine zunehmende Bedeutung gefunden. Es ist das Verdienst von STEINER und LUSHBAUGH (58), an Hand von 8 Fällen die Fruchtwasserinfusion aus der sehr heterogenen Gruppe von Todesfällen, bei denen früher der "Geburtsschock" als Todesursache angenommen wurde, isoliert und als charakteristisches Krankheitsbild beschrieben zu haben.

In einer Zusammenstellung von GRUNDMANN (12) findet sich ein Hinweis auf eine bereits im Jahre 1926 in einer brasilianischen Zeitschrift erschienenen Arbeit von I. R. MEYER, in der über eine tödliche Lungenembolie bei einer Gebärenden durch Fruchtwasserbestandteile berichtet wird, so daß die Priorität der amerikanischen Autoren in Zweifel gezogen wird.

I. Das Eindringen des Fruchtwassers in den mütterlichen Kreislauf.

Die Entstehung der Koagulopathie wurde öfters bei Komplikationen in der Schwangerschaft und während der Geburt beschrieben, obwohl sie auch bei anscheinend normalen Schwangerschaften, Geburten und spontanen Aborten auftreten kann. Jedenfalls kann gesagt werden, daß verschiedene Komplikationen eine fördernde Rolle bei der Entstehung der Ungerinnbarkeit des Blutes infolge von Afibrinogenämie haben.

Folgende Komplikationen kommen in Betracht:
Die meisten Fälle sind bei vorzeitiger Plazentalösung, intrauterinem Fruchttod mit und ohne Sensibilisierung der Mutter, weiter bei Fruchtwasserinfusion, bei Seifenaborten, Eklampsie und anderen Schwangerschaftsgestosen, missed labour,

-abortion usw. beschrieben worden.

Besonders operative Eingriffe fördern das Eindringen der Gerinnungsfermente und die Entwicklung der Gerinnungsstörungen: Die manuelle Plazentalösung (BRANDT-NIELSEN (6), ELSNER (11), JÜRGENS und STEIN (20), PHILLIPS, MONTGOMERY und TAYLOR (29), RUNGE und HARTERT (34), die Sectio caesarea (BRANDT-NIELSEN (6), NIESERT (27), PHILLIPS, MONTGOMERY und TAYLOR (29)) und Plazentareste nach der Geburt (HEGETSCHWEILER (16), RUNGE und HARTERT (34), PSCHYREMBEL (31) u. a.).

Nach REID, WEINER und ROBY (32) ist die Voraussetzung für eine Fruchtwasserinfusion mit der engen Kommunikation zwischen Fruchtwasser und dem Gefäßsystem der Mutter gegeben. Nach Ruptur der Eihäute und der Tamponade der Geburtswege durch den vorangehenden Kopf des Kindes oder bei hohem Blasensprung gelangt das Fruchtwasser bei heftigen Uteruskontraktionen zwischen Chorion- und Uteruswand; die Eihäute werden weiter bis zum Rand der Plazenta gelöst. Schließlich löst sich auch die Plazenta. Deziduale Gefäße werden geöffnet und das Fruchtwasser kann leicht über die oberflächlichen Sinus der Dezidua in den Blutkreislauf der Mutter eindringen.

SCHNEIDER (39) stellt sich den Übergang in den mütterlichen Kreislauf so vor, daß das Fruchtwasser über den Randsinus der Plazenta oder durch Risse im Amnion eindringe.

Nach SCHWENZER (41) gelangt das Fruchtwasser in den mütterlichen Kreislauf durch die endozervikalen Gefäße, da diese während der Geburt traumatisiert und damit geöffnet werden, wie sich aus dem sogenannten "Zeichnen" ergibt.

Es ist ja bekannt, daß der obere Teil der Zervix vor und während der Geburt in das untere Uterinsegment inkorporiert wird. Somit werden diese Gefäße nicht von den Eihäuten gedeckt und nach dem Blasensprung kommt das Fruchtwasser mit der Uteruswand direkt in Berührung. Bei einer inneren Abdichtung des Gebärschlauches durch den vorangehenden Kindsteil sind bei großem intrauterinem Druck die Bedingungen zum Eindringen des Fruchtwassers in die ungedeckten, offenen endozervikalen Venen gegeben. Der intrauterine Druck muß dabei größer sein als der Blutdruck in den Venen. Dieser Fruchtwassereinschwemmungsmechanismus geht meist langsam vor sich und führt nicht zur unmittelbaren Schockentwicklung, sondern es kann sich später eine Gerinnungsstörung ergeben. So manche nicht tödlich verlaufende Koagulopathie nach spontanen Geburten könnte auf diese Weise erklärt werden. Je schneller sich die Uterusvenen mit Fruchtwasser auffüllen, desto rascher gelangt die Flüssigkeit mit ihren Formbestandteilen in die Lungenkapillaren. Von großer Wichtigkeit ist dabei die Menge des Fruchtwassers in der Amnionhöhle, der Druckanstieg und weiter ist die Anzahl und die Kapazität der eröffneten Uterusvenen maßgebend. Der Uterus in fortgeschrittener

Schwangerschaft bietet also eine weitaus größere Möglichkeit zum Eindringen des Fruchtwassers in den Kreislauf der Mutter (SLUNSKY (47)). Fruchtwasserbestandteile werden in allen Abschnitten des uterinen Venensystems gefunden, was nach MARTIN und FANGER (25), SPARR und PRITCHARD (55) ein Beweis dafür ist, daß die Eintrittspforte für die Amnionflüssigkeit offensichtlich in allen Abschnitten des Uterus sein kann.

II. Das klinische Bild der Fruchtwasser-Infusion

Nachdem das Fruchtwasser in den mütterlichen Kreislauf eingedrungen ist, zeigen alle Fälle einen fast unterschiedslosen klinischen Verlauf. Auch die pathologisch-anatomischen Veränderungen, die Obduktionsbefunde und histologischen Beschreibungen gleichen einander.

Das klinische Bild der Fruchtwasserembolie ist durch plötzliches Auftreten von schwerer Dyspnoe und Zyanose, Schwäche der Gebärenden mit Schock gekennzeichnet. Bei langsamerem Verlauf kann anfangs Unruhe, Unbehagen, Ängstlichkeit und Schüttelfrost wahrgenommen werden. Blutungen aus der Plazentahaftstelle oder der Episiotomiewunde können durch die üblichen Maßnahmen der lokalen Blutstillung nicht zum Stehen gebracht werden, also Blutungen aus dem kontrahierten Uterus, den Operationswunden, Injektionsstellen, Hämorrhagien aus den Schleimhäuten (Zahnfleisch- und Magenschleimhautblutungen). Unmotivierter Anstieg von Atemfrequenz und Puls weisen ebenfalls auf eine Fruchtwasserinfusion hin. Weitere Symptome wie Brechreiz und Erbrechen, Schwindelgefühl, plötzliche Blässe und unaufhaltsamer Blutdruckabfall, Lungenödem, Husten und Thoraxschmerzen sind bekannt.

Im Vordergrund der Symptomatik steht jedoch der Schock. Nach einer von HAMMERSTEIN und STEIN (15) aufgestellten Tabelle führte der Schockzustand bei einem Drittel der Fälle innerhalb der ersten 20 Minuten zum Tode, ein weiteres Drittel aller Patientinnen verstarb in den darauffolgenden 70 Minuten. Patientinnen, die diese "erste Phase" der Fruchtwasserinfusion überlebten, sind in der sogenannten "zweiten Phase" von Koagulopathien gefährdet.

Dieses Krankheitsbild läßt sich im Tierversuch experimentell rekonstruieren, wobei Thromboplastininfusionen zu intravasaler Gerinnung mit nachfolgender Blutung führen (PFAU (30), ADANT (1), HERMANN und WISSOCQ, VANEK (61) u. a.).

III. Die Art der Folgen der Fruchtwasser-Infusion

Die Frage, wie sich im mütterlichen Kreislauf die Fruchtwasserinfusion auswirkt, wird von den Autoren unterschiedlich beantwortet.

Nach der ersten Theorie kommt es zur mechanischen Verlegung der Lungengefäße durch Fruchtwasserbestandteile; hauptsächlich durch Zell- und Schleimmassen. Diese Verstopfung der Lungengefäße führt zu einer tödlichen Störung des Gasaustausches in der Lunge mit Überlastung des rechten Herzens und Versagen des Kreislaufes. Diese Insuffizienz ist demnach primär cardial bedingt, wobei noch eine zentrale Komponente hinzukommen kann. Anhänger dieser "mechanischen Wirkung" sind CRON und Mitarbeiter (8), GRUNDMANN (12), MALLORY und Mitarbeiter (24). Ein Übertritt von Fruchtwasserbestandteilen in den großen Kreislauf ist über arteriovenöse Anastomosen der Lungen möglich.

Die Menge der verstopften Lungengefäße genügt anderen Autoren nicht zur Erklärung des plötzlichen Todes, deshalb werden Hilfsmechanismen (anaphylaktische, thromboemolische, reflektorische Reaktionen) hinzugefügt. Laut STEINER und LUSHBAUGH (58) wirken die Fruchtwasserbestandteile nicht nur mechanisch. Mekoniumteilchen und andere fötale Elemente haben reflektorische Reaktionen zur Folge; es kommt zum Gefäß spasmus und die Autoren sprechen beim "amnioticfluid embolism" von einem anaphylaktischen Schock, für den die Tonusstörungen der glatten Muskulatur charakteristisch sind. Auf diese Weise werden die von den Autoren bei Fruchtwasserembolie beobachteten Blutungen aus der Gebärmutter erklärt. Der Spasmus der Lungengefäße kann sich auch auf nicht embolisierte Arterien ausbreiten.

Die reflektorischen Vorgänge werden von SHOTTON und TAYLOR (45) bestätigt. Ihr Ausmaß hängt wahrscheinlich vom Stand des zentralen Nervensystems ab. HAMMERSTEIN und STEIN (15), MALLORY und Mitarbeiter (24), SCHNEIDER (40), SLUDER und Mitarbeiter (46), WATKINS (63), WESTBROOK (66) halten Gefäß- und Fremdkörperreaktionen ebenfalls für bedeutend.

Andere Autoren wie KLIMAN (21), PFAU (30) weisen auf die Ähnlichkeit dieser Krankheitsbilder mit der SHWARTZMANN-SANARELLI-Reaktion hin und sehen die Ursache des Schocks mit Gerinnungsstörung in einer Allergie, verursacht durch körperfremde Eiweißsubstanzen. Bei der Fruchtwasserembolie handelt es sich ja oft um Mehrgebärende. Eine Sensibilisierung werde durch vorausgegangene Geburten geschaffen. Bei diesen auf das Fruchtwasser sensibilisierten Frauen würde sich die Allergie am Gefäßsystem auswirken (Hirn- und Lungenödem, lokale und viscerale Blutungen usw.).

HAMMERSTEIN und STEIN (15) und SLUNSKY (49) konnten nicht feststellen, daß allergische Reaktionen eine besondere oder gar führende Rolle bei der tödlichen Fruchtwasserembolie spielen.

Wir müssen vor allem berücksichtigen, daß das Fruchtwasser eine große gerinnungsfördernde Aktivität auf Grund des Thrombokinasegehaltes besitzt. Nach SCHNEIDER (38) wird durch die Einschwemmung des Fruchtwassers in den Kreislauf die Gerinnung eingeleitet (Hyperkoagulabilität), und nach Aktivierung des Prothrombins (Thrombinumwandlungsvorgang) wird das Fibrinogen in das Fibrin übergeführt. Die Thromben in den Organgefäßen können schwerste lebensbedrohliche Zustandsbilder hervorrufen. Schockzustände treten auf. Die Aktivität der Fruchtwasserthrombokinase muß im zirkulierenden Blut genügend groß sein, um die Hemmfaktoren - vor allem die Antithrombokinase - zu verbrauchen und die intravasale Fibrinausfällung einzuleiten. Durch den Fibrinogenverbrauch in den Gefäßen kommt es zum Abfall des Fibrinogenwertes im Blutkreislauf der Mutter, es entwickelt sich eine A- oder Hypofibrinogenämie, die, wenn sie die kritische Konzentration unterschreitet, zur hämorrhagischen Diathese führt. (Die kritische Konzentration liegt nach WILLE (68) bei 80-100 mg %. Bei in vitro-Versuchen kam BELLER (2) zu einer Grenzkonzentration des Fibrinogens von 10 % des Normalwertes (normalerweise enthält das Blut 220-400 mg % Fibrinogen), also 22-40 mg %, ehe pathologische Gerinnungszeiten oder gar Blutungen auftraten. Nach HODGKINSON und Mitarbeiter (18) kann von einem kritischen Wert des Fibrinogenspiegels nicht gesprochen werden; es läßt sich keine feste Zahl nennen.)

Bei schneller Einschwemmung der Thrombokinase in den mütterlichen Kreislauf reicht die Hemmung durch Antifermente nicht aus. Aber auch eine mehr oder weniger rasche Intoxikation sowie ein langanhaltender, langsamer Übertritt von kleinen Mengen weniger aktiven Fermentes kann zur Erschöpfung der abwehrenden und kompensatorischen Blutgerinnungsmechanismen führen, so daß sich die Fruchtwasserinfusion gefährlich auswirken kann (SLUNSKY (47)). Die Abwehrreaktion des Organismus, seine Fähigkeit, alle Kräfte zu mobilisieren, ist also von großer Wichtigkeit. Die Abscheidung intravasaler Fibrinthromben führt zur Aktivierung des fibrinolytischen Systems (JÜRGENS und STEIN (20), SLUNSKY (51)) und die verstärkte Fibrinolyse ist ein überschießender Adaptationsvorgang des Organismus, der hiermit der intravasalen Gerinnung entgegenwirkt, um die Thromben zur Lyse zu bringen und die Durchgängigkeit der Gefäße wieder herzustellen (SCHNEIDER (40), WEINER (65) u.a.).

JÜRGENS und STEIN (20) teilen das koagulopathische Syndrom in zwei Stadien ein, und zwar unterscheiden sie die thromboplastische und die fibrinolytische Phase. Diese Art der Einteilung gestattet eine Erklärung für die vielfachen Widersprüche, Meinungsverschiedenheiten der Autoren in der Literatur und in den Befunden der teils disseminierten thromboembolischen Prozesse, teils hämorrhagischen Krankheitsbilder mit Afibrinogenämie. Die erste Phase wird durch Überschwemmung des Organismus mit Thrombokinase ausgelöst, ihr folgt eine hochgradig gesteigerte Fibrinolyse nach. Es entstehen völlig von einander sich unterscheidende Krankheitsbilder und verschiedene Stadien des pathologischen

Gerinnungsablaufes können erfaßt werden.

Es ist ja bekannt, daß jeder Schockzustand mit einer gesteigerten Fibrinolyse einhergehen kann (ELSNER (10), HELD (17), NIESERT (27), WILLE (68)) und alle hypoxämischen Zustände diesen Vorgang vermehren (HALSE (14)). Die geburtshilflichen Komplikationen, bei denen sich gewöhnlich Koagulopathien entwickeln, gehen oft mit einem Schock einher, wobei mit einer neurogenen Auslösung der Fibrinolyse zu rechnen ist (NIESERT (27), WILLE (69)). Die Fibrinolyse kann man also als eine Abwehrreaktion des Organismus gegen intravasale Fibrinablagerungen und Kapillarverstopfungen deuten, eine Reaktion, die möglicherweise durch die Gerinnung selbst ausgelöst wird (SLUNSKY (47)).

Darüberhinaus ist die Fibrinolyse vielfach in der Gravidität sowieso erhöht (STAMM (56)). Durch die Versuche von SLUNSKY (53), NIESERT und BACHMANN (26) wurde der Nachweis erbracht, daß im Fruchtwasser selbst kein fibrinolytisches Fermentsystem vorhanden ist.

IV. Die Behandlung der Gerinnungsstörungen

Die Behandlung der Blutgerinnungsstörungen besteht in der Applikation von Fibrinogen, mit und ohne Anwendung von Fibrinolyseblockern, im Ersatz des verlorengegangenen Blutes und schließlich in dem Versuch der mechanischen Blutstillung.

Die Diagnose dieser Koagulopathien kann durch einfache, wenig Zeit in Anspruch nehmende Laboratoriumsmethoden gestützt werden. Die Gerinnungszeiten findet man deutlich verlängert, die Retraktion des Blutkoagulums wird ungenügend, es bildet sich kein festes Gerinnsel. Der Fibrinogenspiegel fällt ab. Meistens findet man einen verlängerten oder gar nicht meßbaren Quick-Wert bei Verminderung des Fibrinogens. Auch der Thrombozytensturz kann als Zeichen der Defibrinierungsblutung betrachtet werden. Es ist aber bekannt, daß erst sehr niedrige Zahlen - unter 60 000 - bei erhaltener Funktion eine Störung des Blutstillungsmechanismus bewirken.

Bei der Therapie werden hochmolekulare Blutersatzmittel (Dextran, Periston) nicht empfohlen, da diese nach BELLER (3) den Zustand verschlechtern können durch die Erniedrigung des Fibrinogenspiegels, des Prothrombins, der Blutplättchen sowie der Resistenz der Kapillaren.

Nach den Untersuchungen von SEMPLE (44) und SCOTT (42) wird das Fibrinogen durch diese Lösungen zum Teil inaktiviert; wahrscheinlich durch die molekulare Bindung. Dextran soll außerdem die Präzipitation des Fibrinogens unterstützen.

Für die Bluttransfusion eignen sich am besten Frischbluttransfusionen, da bei Konservenlagerung ein kontinuierlicher Fibrinogenabfall eintritt. In den meisten Fällen wird jedoch auf Konservenblut zurückgegriffen werden müssen, wobei dann das jüngste Blut bevorzugt werden soll (OPPELT und BECK (28)).

Durch die erhöhte fibrinolytische Aktivität ist die Behandlung der Koagulopathien erschwert, da das zugeführte Fibrinogen durch das fibrinolytische Ferment angegriffen wird und somit als Gerinnungsfaktor noch vor der Wirkung verlorengeht.

Deshalb ist die Antifibrinolysetherapie angezeigt.
ε-Aminocapronsäure und Trasylol sind nach OPPELT und BECK (28) zur Zeit die einzigen Substanzen, die als Fibrinolysehemmstoffe intravenös anwendbar und in hohen Dosen gut verträglich sind. Über die Dosierung von ε-Aminocapronsäure besteht noch keine Übereinstimmung. BELLER (3) gibt initial 4 g intravenös und anschließend 1 g pro Stunde über mindestens 12 Stunden als Dauertropfinfusion. STAMM (57) empfiehlt nur ein halbes Gramm pro Stunde, da er einen Todesfall nach hohen Dosen von ε-Aminocapronsäure (100 g) beobachtet hat.
BELLER (3) sieht in der Kombination von ε-Aminocapronsäure und Trasylol die überlegenste Methode zur Blockierung des fibrinolytischen Systems.
Als zusätzliche Maßnahme zur Blutstillung wird von RUNGE (35) die Uterustamponade mit Thrombin-getränkter Gaze oder Fibrinschaum empfohlen.

Die Frage, inwieweit die Schnittentbindung zur Therapie herangezogen werden kann, läßt sich nach OPPELT und BECK (28) nur von Fall zu Fall beantworten. Bei bereits bestehender Gerinnungsstörung ist die Sectio im allgemeinen so lange kontraindiziert, wie nicht genügend Blut und Fibrinogen zur Behandlung der Gerinnungsstörung zur Verfügung stehen. Die Schnittentbindung bei einer ausgebluteten Frau mit Gerinnungsstörung durchzuführen ohne genügend Blutersatz und ohne Fibrinogenzufuhr bedeutet, daß der Schockzustand vertieft und schneller in das irreversible Stadium mit tödlichem Ausgang übergeführt wird.

Bei der vorzeitigen Lösung der Plazenta sollte, falls eine Sectio notwendig wird, diese so frühzeitig wie möglich durchgeführt werden, um der Gefahr eines Blutungsschocks mit Gerinnungsstörung zuvorzukommen. Die Uterusexstirpation ist in den Fällen angezeigt, bei denen während des Kaiserschnittes eine Afibrinogenämie in Erscheinung tritt und man die Blutgerinnungsfähigkeit nicht durch ε-Aminocapronsäure und Fibrinogen noch während der Operation wiederherstellen kann (OPPELT und BECK (28)).

C. MATERIAL UND METHODIK

Fruchtwasser wurde nach Möglichkeit steril beim Blasensprung oder nach der Geburt des Kindes entnommen und entweder sofort oder erst am folgenden Tag nach der Entnahme verwendet, nachdem es im Kühlschrank gelagert war.

Einige Fruchtwasserproben wurden teils im frischen Zustand, teils nach einigen Tagen dauernder Kühlschranklagerung untersucht, wobei nur unwesentliche Unterschiede in den Ergebnissen auftraten.
Durch Blut oder Mekonium verunreinigtes Fruchtwasser kam nicht zur Verwendung. In jedem Fall wurden mindestens zwei Bestimmungen durchgeführt und nur übereinstimmende Werte verwendet.
Die Bestimmung der Thrombokinaseaktivität des Fruchtwassers erfolgte nach der Methode von QUICK, die modifiziert wurde. 0,1 ml Citratplasma werden in ein Reagenzglas gegeben, dazu ein Gemisch von je 0,1 ml einer m/40 Ca-Chlorid-Lösung und einer Thrombokinaselösung (Fruchtwasser). Sofort die Stoppuhr drücken und die Zeit bis zum Eintritt eines Koagulums feststellen (mit Platinöse prüfen). Zur Kontrollprobe wird an Stelle von Fruchtwasser 0,1 ml physiologische Kochsalzlösung gegeben.

Das Plasma wurde in Abwandlung der Originalmethode von QUICK durch 15 Minuten langes Zentrifugieren (QUICK 5 Minuten) bei 3000 Umdrehungen pro Minute (QUICK 1000 Umdrehungen pro Minute) gewonnen, da sich Plasma und Formbestandteile des Blutes besser trennen lassen.

Alle Reaktionen liefen bei 37 Grad Celsius im Wasserbad ab (Pipetten und Lösungen wurden darin vorgewärmt).

Das zur Untersuchung benötigte Blut wurde gesunden graviden und nichtgraviden Frauen aus der Kubitalvene entnommen.

D. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Die Werte, die bei der Untersuchung der Thrombokinaseaktivität des Fruchtwassers ermittelt wurden, werden in den Tabellen wiedergegeben und der besseren Übersicht wegen in den Abbildungen graphisch dargestellt.

1. Tabelle I:

Bestimmung der Thrombokinaseaktivität des Fruchtwassers

A) Koagulationszeit des Blutes in Sekunden (Kontrollwert).

B) Koagulationszeit des Blutes nach Zugabe von Fruchtwasser (in Sekunden).

	A	B		A	B
1.	283	94	21.	218	56
2.	282	50	22.	216	53
3.	259	74	23.	215	65
4.	259	92	24.	215	36
5.	259	61	25.	214	66
6.	255	95	26.	212	35
7.	255	58	27.	210	50
8.	251	48	28.	203	56
9.	251	38	29.	203	70
10.	249	40	30.	203	79
11.	243	66	31.	201	67
12.	241	41	32.	201	57
13.	241	37	33.	199	41
14.	241	78	34.	199	39
15.	236	68	35.	196	40
16.	227	75	36.	195	55
17.	227	48	37.	192	75
18.	226	73	38.	186	85
19.	224	71	39.	171	53
20.	218	74	40.	169	48

Abb.1. **Die Thrombokinaseaktivität des Fruchtwassers.**

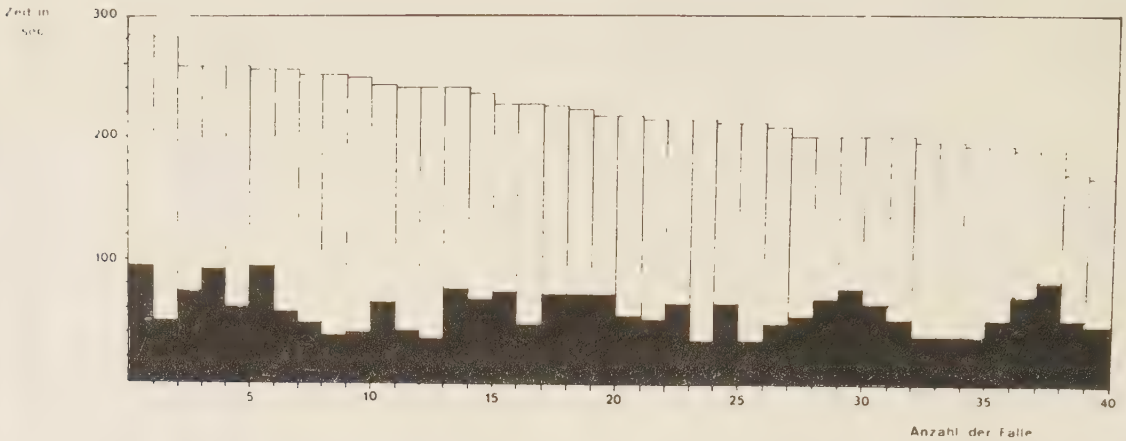

Abb. 1: Weiß; Koagulationszeit des Blutes (Kontrollwert).

Schwarz; Koagulationszeit des Blutes nach Zugabe von Fruchtwasser.

2. Tabelle II:

Die Thrombokinaseaktivität von zentrifugiertem Fruchtwasser

A) Koagulationszeit des Blutes in Sekunden (Kontrollwert).

B) Koagulationszeit des Blutes nach Zugabe von zentrifugiertem Fruchtwasser (in Sekunden).

	A	B		A	B
1.	283	102	16.	226	70
2.	282	58	17.	218	75
3.	259	76	18.	215	88
4.	255	999	19.	215	37
5.	255	66	20.	214	70
6.	251	55	21.	212	48
7.	251	58	22.	210	64
8.	249	53	23.	201	82
9.	243	84	24.	199	46
10.	241	53	25.	199	45
11.	241	42	26.	196	59
12.	241	80	27.	195	59
13.	236	73	28.	192	85
14.	227	100	29.	171	55
15.	227	52	30.	169	57

Abb 2 Die Thrombokinaseaktivität von zentrifugiertem Fruchtwasser.

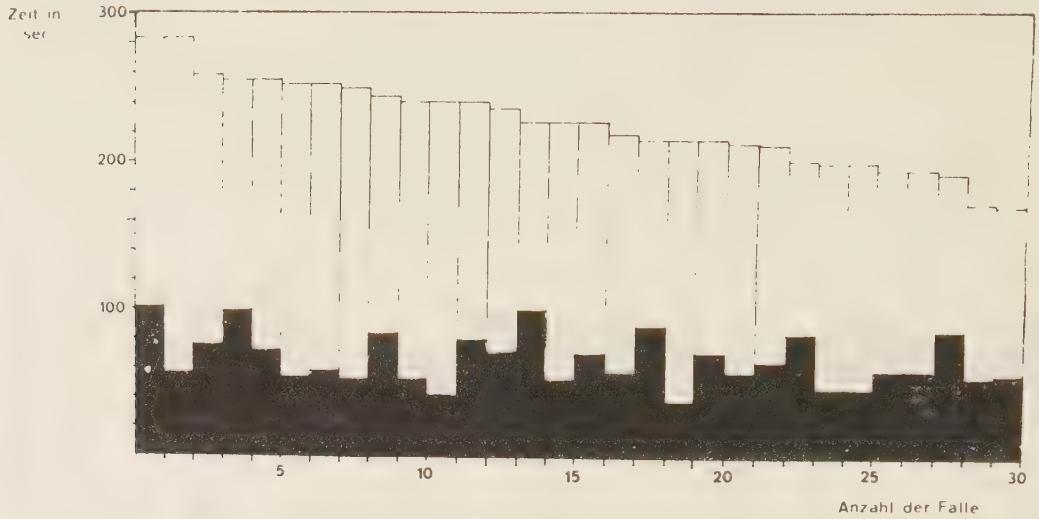

Abb. 2: Weiß: Koagulationszeit des Blutes (Kontrollwert).

Schwarz: Koagulationszeit des Blutes nach Zugabe von zentrifugiertem Fruchtwasser.

Tabelle III:

Die Thrombokinaseaktivität der resuspendierten Epithelschuppen

A) Koagulationszeit des Blutes in Sekunden (Kontrollwert)

B) Koagulationszeit des Blutes nach Zugabe der resuspendierten Epithelschuppen (in Sekunden).

	A	B		A	B
1.	283	109	16.	226	79
2.	282	54	17.	218	57
3.	259	75	18.	215	85
4.	255	80	19.	215	61
5.	255	55	20.	214	69
6.	251	52	21.	212	47
7.	251	42	22.	210	54
8.	249	57	23.	201	66
9.	243	76	24.	199	54
10.	241	44	25.	199	53
11.	241	34	26.	196	49
12.	241	79	27.	195	60
13.	236	74	28.	192	60
14.	227	75	29.	171	56
15.	277	59	30.	169	52

Abb 3 Die Thrombokinaseaktivität der Epithelschuppen.

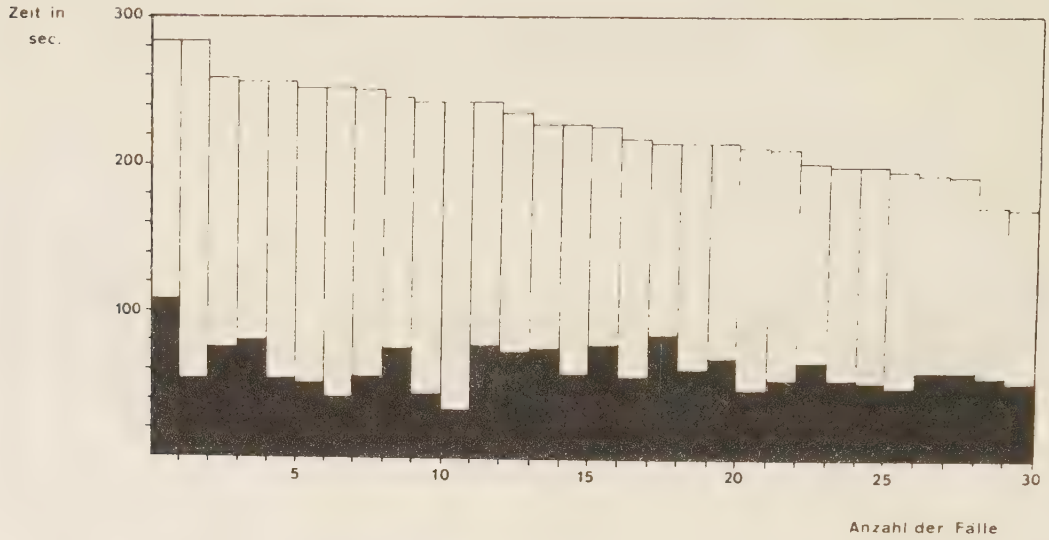

Abb. 3: Weiß: Koagulationszeit des Blutes (Kontrollwert).

Schwarz: Koagulationszeit des Blutes nach Zugabe der resuspendierten Epithelschuppen.

Tabelle IV:

Die Thrombokinaseaktivität von filtriertem Fruchtwasser

A) Koagulationszeit des Blutes in Sekunden (Kontrollwert)

B) Koagulationszeit des Blutes nach Zugabe von filtriertem Fruchtwasser (in Sekunden).

	A	B		A	B
1.	283	113	16.	226	99
2.	282	74	17.	218	78
3.	259	78	18.	215	93
4.5	255	92	19.	215	69
5.	255	87	20.	214	85
6.	251	58	21.	212	54
7.	251	59	22.	210	69
8.	249	58	23.	201	75
9.	243	99	24.	199	64
10.	241	72	25.	199	60
11.	241	58	26.	196	74
12.	241	81	27.	195	61
13.	236	99	28.	192	85
14.	227	82	29.	171	62
15.	227	91	30.	169	57

Abb. 4: Die Thrombokinaseaktivität von filtriertem Fruchtwasser.

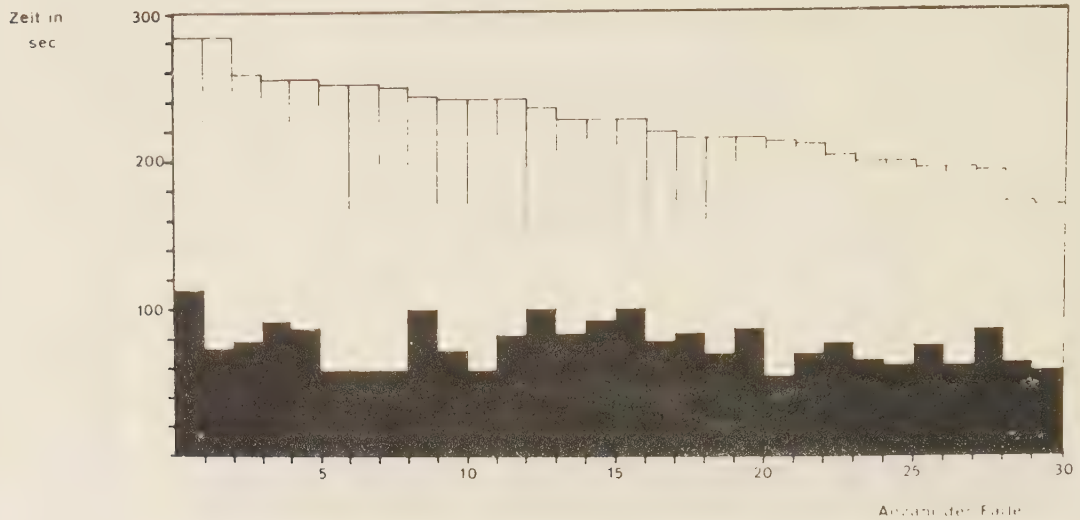

Abb. 4: Weiß: Koagulationszeit des Blutes (Kontrollwert)

Schwarz: Koagulationszeit des Blutes nach Zugabe von filtriertem Fruchtwasser.

3. Tabelle V:

Die Thrombokinaseaktivität des Fruchtwassers nach fortlaufender Verdünnung

A) Koagulationszeit des Blutes in Sekunden (Kontrollwert).
B) Koagulationszeit des Blutes nach Zugabe von unverdünntem Fruchtwasser (in Sekunden)
C) Koagulationszeit des Blutes nach Zugabe von 1:10 verdünntem Fruchtwasser (in Sekunden)
D) Koagulationszeit des Blutes nach Zugabe von 1:100 verdünntem Fruchtwasser (in Sekunden)
E) Koagulationszeit des Blutes nach Zugabe von 1:1000 verdünntem Fruchtwasser (in Sekunden)

	A	B	C	D	E
1.	283	94	180	209	290
2.	282	50	63	162	229
3.	259	74	114	195	252
4.	255	95	106	204	205
5.	255	58	92	172	249
6.	251	48	76	128	132
7.	251	38	69	119	143
8.	249	40	79	129	188
9.	243	66	102	149	248
10.	241	78	88	126	240
11.	241	37	59	128	195
12.	241	41	59	112	164
13.	236	68	95	109	124
14.	227	75	108	152	203
15.	227	48	116	198	219
16.	226	73	129	179	220
17.	218	56	99	171	179
18.	215	36	60	115	190
19.	215	65	135	192	214
20.	214	66	72	108	170
21.	212	35	53	80	136
22.	210	50	71	104	206
23.	201	57	100	116	171
24.	199	39	72	101	172
25.	199	41	74	96	164

Abb. 5: **Die Thrombokinaseaktivität des Fruchtwassers nach fortlaufender Verdünnung.**

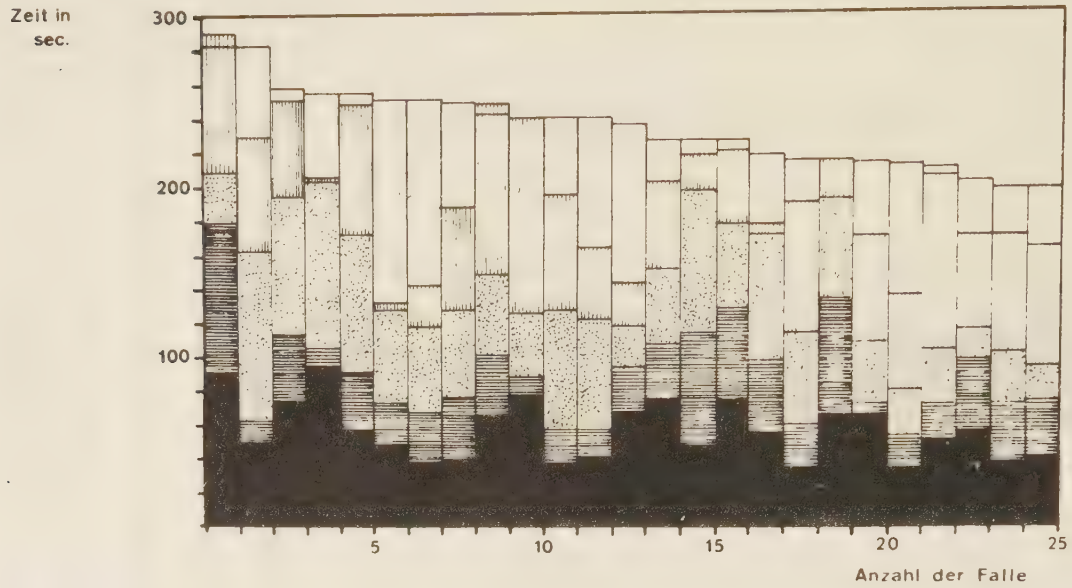

Abb. 5: Weiß: Koagulationszeit des Blutes (Kontrollwert).
Schwarz: Koagulationszeit des Blutes nach Zugabe von unverdünntem Fruchtwasser.
Punktiert: Koagulationszeit des Blutes nach Zugabe von 1:100 verdünntem Fruchtwasser.
Quer schraffiert: Koagulationszeit des Blutes nach Zugabe von 1:10 verdünntem Fruchtwasser.
Senkrecht schraffiert: Koagulationszeit des Blutes nach Zugabe von 1:1000 verdünntem Fruchtwasser.

4. Tabelle VI:

Thrombokinaseaktivität von 28 Tage altem Fruchtwasser

A) Koagulationszeit des Blutes in Sekunden (Kontrollwert).

B1) Koagulationszeit des Blutes nach Zugabe von frischem Fruchtwasser (in Sekunden)

B2) Koagulationszeit des Blutes nach Zugabe von Fruchtwasser, das 28 Tage bei Kühlschranktemperaturen gelagert war (in Sekunden)

B3) Koagulationszeit des Blutes nach Zugabe von Fruchtwasser, das 28 Tage bei Zimmertemperaturen gelagert war (in Sekunden).

	A	B1	A	B2	B3
1.	192	75	202	80	580
2.	171	53	294	72	489
3.	255	95	244	80	406
4.	255	58	244	85	935
5.	241	37	244	97	über 20 Minuten
6.	241	41	244	49	492
7.	199	39	244	101	482
8.	199	41	244	75	760
9.	210	50	244	80	über 20 Minuten
10.	243	66	244	93	508
11.	203	79	256	81	über 20 Minuten
12.	203	70	256	92	602
13.	203	56	256	64	579
14.	227	75	256	79	493
15.	227	48	256	63	541

5. Tabelle VII:

Erwärmen des Fruchtwassers auf 57 Grad Celsius

A) Koagulationszeit des Blutes in Sekunden (Kontrollwert)

B1) Koagulationszeit des Blutes nach Zugabe von Fruchtwasser (in Sekunden)

B2) Koagulationszeit des Blutes nach Zugabe von Fruchtwasser, das 15, 30 und 60 Minuten lang auf 57 Grad Celsius erwärmt war.

	A	B1	B2		
			15 Min.	30 Min.	60 Min.
1.	185	59	80	114	193
2.	185	84	163	192	301
3.	241	37	61	126	263
4.	241	41	79	140	198
5.	259	61	104	196	406
6.	203	79	116	207	384
7.	203	70	93	124	255
8.	203	56	82	171	319
9.	227	75	104	201	367
10.	227	48	97	144	238

Tabelle VIII:

Kochen des Fruchtwassers

A) Koagulationszeit des Blutes in Sekunden (Kontrollwert)

B1) Koagulationszeit des Blutes nach Zugabe von Fruchtwasser (in Sekunden)

B2) Koagulationszeit des Blutes nach Zugabe von Fruchtwasser, das 30 und 60 Minuten lang gekocht wurde.

	A	B1	B2	
			30 Min.	60 Min.
1.	227	48	286	659
2.	227	75	302	731
3.	203	79	417	über 20 Minuten
4.	203	70	288	642
5.	203	56	346	726
6.	259	92	481	über 20 Minuten
7.	259	61	324	806
8.	186	85	299	678
9.	241	37	276	531
10.	241	41	423	780

E. DISKUSSION

1. Bestimmung der Thrombokinaseaktivität des Fruchtwassers

An Hand von 40 Fällen wurde die Thrombokinaseaktivität des Fruchtwassers untersucht.

Die Koagulationszeit des Blutes (Kontrollwert) betrug im Mittel 248 Sekunden (Streubreite 169 bis 283 Sekunden). Nach Hinzugabe von Fruchtwasser verkürzte sich die Koagulationszeit auf 60 Sekunden (Streubreite 35 bis 95 Sekunden), das ist um 75 %.

Durch zahlreiche Untersuchungen in vitro und Experimente in vivo wurde die koagulationsfördernde Wirkung des Fruchtwassers bewiesen. Über die thromboplastische Aktivität des Fruchtwassers existieren jedoch verschiedene Angaben. Das hängt von der Bearbeitung des Materials und der Untersuchungstechnik ab. Auf die Arbeiten einiger Autoren soll hier hingewiesen werden:

RENDELSTEIN (23) gibt an, daß, wenig Fruchtwasser einem Tropfen Blut zugegeben, das Blut in 90 Sekunden gerinnt, während es bei Kontrolluntersuchungen ohne Fruchtwasser erst nach 190 Sekunden zur Gerinnung kommt.

SZIRMAI (60) und WEINER und ROBY (64) kamen zu dem Schluß, daß im Fruchtwasser ein rein thromboplastinartiger Stoff enthalten ist.

SZIRMAI (59) stellte fest, daß mit Blut gefärbtes Fruchtwasser aktiver wirkt und die Gerinnungszeit mehr verkürzt.

WILLE (67) hat sich die Frage gestellt, ob die Thrombokinaseaktivität des Fruchtwassers ausreicht, um eine massive intravasale Gerinnung nach Eindringen in den mütterlichen Kreislauf zu erklären. Er fand einen hohen Gehalt an gerinnungsaktiven Substanzen. Geringe Mengen von Fruchtwasser sind nach Einschwemmung in den Kreislauf der Schwangeren in der Lage, einen völligen Fibrinogenschwund im zirkulierenden Blut zu verursachen, vor allem bei Frauen mit ungenügender Abwehrreaktion. WILLE gibt an, daß 1 ml Fruchtwasser in unverdünntem Zustand in der Lage sein mußte, in vitro binnen 1 Minute 10 Liter Blut zu koagulieren.

SZIRMAI (60) und WILLE (67) kamen zu dem Ergebnis, daß die Gerinnungswerte mit Fruchtwasser etwas länger sind als mit der Hirnthrombokinase.
SLUNSKY (53) untersuchte die Thrombokinaseaktivität des Fruchtwassers mit Hilfe von zwei Methoden und kam zu unterschiedlichen Ergebnissen: Nach der

Methode von MORAWITZ-MILIAN ergab sich eine Gerinnungsverkürzung von 53 %; nach der Methode von BÜRKER von 67 %.

Nach SLUNSKY (47) verkürzt das Fruchtwasser einer Geburt am Termin die Gerinnungszeit im Durchschnitt viel mehr als das Fruchtwasser von vorzeitigen Geburten oder Fehlgeburten. Die Koagulationszeit des Blutes nach Zugabe von Abortusfruchtwasser im 4. Lunarmonat war um 15 % verkürzt, im 5. Lunarmonat um 28 %, bei einer Gravidität im 6. bis 7. Lunarmonat um 38 %, im 8. bis 9. Lunarmonat um 55 %. Bei hämorrhagisch gefärbtem Fruchtwasser fand SLUNSKY (48) eine größere Gerinnungsaktivität.

Über die Ursache der größeren Aktivität gibt es keinen Zweifel mehr. Gerinnungsfördernde Stoffe werden aus den zerfallenen Blutkörperchen frei und erhöhen die Aktivität des Fruchtwassers. Unter normalen Verhältnissen kommt eine Blutverunreinigung des Fruchtwassers nicht in Frage, nur unter pathologischen Zuständen (bei vorzeitiger Plazentalösung, Ruptur von Gefäßen, Trauma) kann somit die thromboplastische Aktivität des Fruchtwassers noch gesteigert werden.

2. Bestimmung der Thrombokinaseaktivität des zentrifugierten Fruchtwassers, des filtrierten Fruchtwassers und der Epithelschuppen

Als nächstes wurde die Frage untersucht, ob die thromboplastische Aktivität des Fruchtwassers an das Teilchenmaterial im Liquor amnii gebunden ist. Ein Teil der Fruchtwasserproben wurde filtriert, ein anderer bei 3000 Umdrehungen pro Minute 15 Minuten lang zentrifugiert und von den Epithelschuppen getrennt. Die Epithelschuppen wurden in physiologischer Kochsalzlösung auf das Fruchtwasservolumen resuspendiert.

Es ergab sich an Hand von 30 Fällen bei einer durchschnittlichen Koagulationszeit des Blutes von 225 sec. (Streubreite 169 bis 283 sec.).

1. nach Zugabe von zentrifugiertem Fruchtwasser eine durchschnittliche Koagulationszeit von 66 sec. (Streubreite 37 bis 102 sec.), das ist eine Gerinnungszeitverkürzung um 70 % (siehe Tabelle III und Abbildung 3);

2. nach Zugabe der resuspendierten Epithelschuppen eine durchschnittliche Koagulationszeit von 62 sec. (Streubreite 34 bis 109 sec.), das ist eine Gerinnungszeitverkürzung um 72 % (siehe Tabelle III und Abbildung 3);

3. nach Zugabe von filtriertem Fruchtwasser eine durchschnittliche Koagulationszeit von 76 sec. (Streubreite 57 bis 113 sec.), das ist eine Gerinnungszeitverkürzung um 66 % (siehe Tabelle IV und Abbildung 4).

Die sehr große thromboplastische Aktivität der resuspendierten Epithelschuppen läßt den Schluß zu, daß die Fruchtwasserthrombokinase aus diesen Zellen stammen

könnte. In Frage kommen die Zellen der Epidermis der Frucht, weiter die Epithelzellen der Schleimhäute und die anderen Zellen der Fruchtoberfläche.

Nach SLUNSKY (50) können auch die Eihäute, die Plazenta und die Dezidua Quelle der Thrombokinase sein. Über den großen Thrombokinasereichtum der Dezidua haben vor allem SEEGERS und SCHNEIDER (43) berichtet. Es ist anzunehmen, daß das Fruchtwasser, das sich zwischen Dezidua und Chorion Zugang zu dem mütterlichen Kreislauf verschafft hat, noch erheblich thrombokinasehaltiger ist als normalerweise.

BROZMANN (7) stellte an Hand von 9 Fällen fest, daß die Epithelschuppen eine erhebliche thromboplastische Aktivität aufweisen, die in manchen Fällen aber kleiner ist als die des eigentlichen Fruchtwassers. Er schreibt die thromboplastische Aktivität des Fruchtwassers dem lipoiden Material im Liquor amnii zu, das aus den verfetteten Epithelschuppen stammen oder wenigstens an diese Schuppen gebunden sein kann.

Da WILLE (67) bei stärker gefärbtem Fruchtwasser öfters eine kürzere Gerinnungszeit erhielt als mit reinem Fruchtwasser, glaubte er zunächst, daß Beziehungen zwischen der Menge des Mekonium im Fruchtwasser und der thromboplastischen Aktivität bestünden. Er erzielte jedoch bei Anreicherung des Fruchtwassers mit Mekonium wesentlich längere Gerinnungszeiten als mit reiner Amnionflüssigkeit. Als Quelle der Thrombokinase können also nicht die Ausscheidungen der Frucht in Frage kommen.

WILLE (67) nimmt an, daß die Thrombokinase des Fruchtwassers ein Sekretionsprodukt des Amnionepithels ist. Gerade die in den ersten Monaten der Gravidität durch SLUNSKY (47) aufgezeigte thromboplastische Aktivität könnte ein Beweis dafür sein, denn in dieser Zeit kommen die anderen Quellen noch nicht in Frage.

Auch VERSTRAETE (62) zieht sowohl die plasmatische als auch die zellige Herkunft des gerinnungsfördernden Faktors im Fruchtwasser in Betracht. Die größere Aktivität des Fruchtwassers ausgetragener Schwangerschaften, das mehr Zellen enthält, wäre somit begreiflich.

3. Bestimmung der Thrombokinaseaktivität des Fruchtwassers nach fortlaufender Verdünnung

Um die Aktivität des Fruchtwassers beurteilen zu können, d. h., um feststellen zu können, ob die Menge des zugesetzten Fruchtwassers von Bedeutung ist, wurden an Hand von 25 Fruchtwasserproben Verdünnungsreihen mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellt. Bei einer durchschnittlichen Koagulationszeit des Blutes von 234 sec. (Streubreite 199 bis 283 sec.) ergab sich nach Zugabe
1. von unverdünntem Fruchtwasser eine Gerinnungszeitverkürzung von 75 %,

2. von 1:10 verdünntem Fruchtwasser eine Gerinnungszeitverkürzung von 61 %,

3. von 1:100 verdünntem Fruchtwasser eine Gerinnungszeitverkürzung von 39 %,

4. von 1:1000 verdünntem Fruchtwasser eine Gerinnungszeitverkürzung von 16 %. (Siehe Tabelle V und Abbildung 5).

Da bei der Fruchtwasserembolie meist nur geringe Mengen von Fruchtwasser in den Blutkreislauf der Mutter gelangen, muß das Fruchtwasser ein sehr aktives Gerinnungsferment besitzen, das noch in größter Verdünnung wirksam ist.

Aus den Versuchsergebnissen geht hervor, daß kleinste Mengen von Fruchtwasser nach Einschwemmung in den Blutkreislauf in der Lage sind, einen völligen Fibrinogenschwund im zirkulierenden Blut zu verursachen.

WILLE (67) gibt an, daß 1 ml Fruchtwasser in unverdünntem Zustand in der Lage sein müßte, in vitro binnen 1 Minute 10 l Blut zu koagulieren und eine Verlängerung der Gerinnungszeit um das Doppelte erst bei einer Verdünnung des Fruchtwassers mit physiologischer Kochsalzlösung von 1:1000 auftritt.

Der Unterschied in den Ergebnissen dürfte in den verschiedenen Untersuchungsmethoden zu suchen sein.

4. Beeinflussung der Thrombokinaseaktivität des Fruchtwassers durch äußere Faktoren

Wird das Fruchtwasser 28 Tage bei Kühlschranktemperatur aufbewahrt, so ist nur ein geringes Nachlassen der Thrombokinaseaktivität nachweisbar (siehe Tabelle VI), während in der gleichen Zeit bei Zimmertemperaturen die Thrombokinaseaktivität völlig verlorengeht, ja sogar eine starke gerinnungshemmende Wirkung zu erkennen ist. In 3 von 15 untersuchten Fällen war auch nach 20 Minuten noch keine Gerinnung eingetreten (siehe Tabelle VI).

Mit diesen Ergebnissen stimmen auch SLUNSKY (52) und SZIRMAI (60) überein, die eine kaum verringerte thromboplastische Aktivität des Fruchtwassers, das mehrere Wochen im Kühlschrank gelagert war, feststellen konnten, während es bei Zimmertemperaturen nach und nach seine Wirkung verlor, später sogar gerinnungshemmend wirkte.

5. Prüfung der Thermolabilität der Fruchtwasserthrombokinase und Nachweis gegen die Gerinnung gerichteter Hemmfaktoren

Um die Thermolabilität der Fruchtwasserthrombokinase zu prüfen und eine evtl. vorhandene Anwesenheit gegen die Gerinnung gerichteter Hemmfaktoren nachzuweisen, wurde das Fruchtwasser 15, 30 und 60 Minuten lang unter einer

Temperatur von 57 Grad gehalten. Dabei zeigte sich mit zunehmender Dauer der Erwärmung eine starke Abnahme der Gerinnungsaktivität. Nach 60 Minuten ist in allen Fällen eine leichte Gerinnungshemmwirkung nachzuweisen (siehe Tabelle VII).

Deutlicher wird diese gerinnungshemmende Wirkung, wenn man das Fruchtwasser 30 bzw. 60 Minuten kocht (siehe Tabelle VIII).

Aus den Ergebnissen kann auf eine Thermolabilität des gerinnungsfördernden Faktors und auf die Anwesenheit gegen die Gerinnung gerichteter Hemmfaktoren geschlossen werden.

Die Inhibitoren (Heparin und heparinartige Substanzen) sind unter normalen Verhältnissen in thermostabiler Form vorhanden; eine thermolabile Substanz identifizierte WÖHLISCH (70). Manche Hemmstoffe können durch kurzfristiges Erhitzen auf 57 Grad Celsius inaktiviert werden.

Nach WILLE (67) gibt es keine Thrombokinasehemmstoffe im Fruchtwasser. Die Gewebsthrombokinase wird im Organismus durch gewisse Hemmstoffe (Inaktivierung durch 30 Minuten langes Erhitzen auf 50 Grad Celsius) im Gewebe in ihrer Aktivität beeinträchtigt. Die Inaktivierung eventuell vorhandener Inhibitoren im Fruchtwasser geschieht durch kurzfristiges Erhitzen auf 50 Grad Celsius, was jedoch keine Erhöhung der Aktivität der Fruchtwasserthrombokinase bringt. Daraus schließt WILLE, daß im Fruchtwasser keine antithromboplastinähnlichen Hemmstoffe vorhanden sind.

Es ist bekannt, daß die Gerinnungsinhibitoren empfindlicher als die koagulationsfördernden Faktoren auf Verdünnung reagieren (SOULIER (54)). Es wäre also möglich, daß die Inhibitoren im Fruchtwasser in einer Verdünnung vorliegen, die eine Hemmwirkung nicht erkennen läßt. Bei Versuchen mit dickflüssigem, muzinhaltigem Fruchtwasser konnte ich eine starke Inhibitorenwirkung beobachten. Wird dieses Fruchtwasser mit physiologischer Kochsalzlösung im Verhältnis 1:10 verdünnt, so tritt eine leichte Verkürzung der Koagulationszeit ein. Bei dieser Verdünnung ist die Wirkung der Hemmfaktoren noch groß und dämpft ziemlich stark die Wirkung der koagulationsfördernden Faktoren. Bei einer Verdünnung von 1:20 oder 1:40 ist diese Inhibitorenbeeinflussung schon abgeschwächt und die Aktivatorenwirkung tritt in den Vordergrund, so daß die Gerinnungszeit des Blutes sich bei diesen größeren Verdünnungen verkürzt, obwohl es dabei natürlich auch zu einer Verdünnung der Aktivatoren kommt. Erst bei weiterer Verdünnung (1:100) macht sich dann die abnehmende Aktivatorenkonzentration in einer Verlängerung der Gerinnungszeiten bemerkbar. Ein eindeutiger Nachweis der Hemmfaktoren konnte bisher nicht erbracht werden, sicher ist jedoch, daß die Spaltprodukte des thermolabilen Fibrinogenmoleküls ebenfalls gerinnungshemmend wirken. Nach BELLER (4) kann es auch im Organismus zu einer biologischen

Inaktivierung, zu einer Spaltung des Fibrinogenmoleküls kommen, das nachher nicht mehr in der Lage ist, auch bei Überschuß mit Thrombin zu Fibrin zu gerinnen.

F. ZUSAMMENFASSUNG

An Hand der Literatur werden zunächst die wichtigsten Erkenntnisse zusammengefaßt, die bisher über die Fruchtwasserthrombokinase als Ursache der geburtsbedingten Afibrinogenämie gewonnen wurden.

Nach der Methode von QUICK wurde die thromboplastische Aktivität des Fruchtwassers untersucht. Nach Hinzugabe von Fruchtwasser verkürzt sich die durchschnittliche Koagulationszeit des Blutes von 248 Sekunden auf 60 Sekunden, das ist um 75 %. Weiterhin wurde die Frage untersucht, ob die thromboplastische Aktivität des Fruchtwassers an das Teilchenmaterial im Liquor amnii gebunden ist. Die sehr große thromboplastische Aktivität der resuspendierten Epithelschuppen läßt den Schluß zu, daß die Fruchtwasserthrombokinase aus diesen Zellen stammen könnte.

Das mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnte Fruchtwasser wirkt auch in starken Verdünnungen noch sehr gerinnungsfördernd, was auf eine außerordentliche Aktivität der Fruchtwasserthrombokinase hinweist. Dieses Verhalten des Gerinnungsfermentes im Fruchtwasser gegenüber Verdünnungen gleicht dem der Gewebsthrombokinase. Die Gerinnungszeiten liegen etwas höher als bei der Gewebsthrombokinase, verändern sich aber in gleicher Weise bei steigender Verdünnung. Diese Übereinstimmung läßt darauf schließen, daß es sich bei der gerinnungsaktiven Substanz im Fruchtwasser um eine echte Thrombokinase handelt, deren Reaktionskinetik mit der der Gewebsthrombokinase übereinstimmt.

Wird das Fruchtwasser 28 Tage bei Kühlschranktemperaturen aufbewahrt, so tritt nur ein geringes Nachlassen der Thrombokinaseaktivität auf, während in der gleichen Zeit bei Zimmertemperaturen die Thrombokinaseaktivität völlig verlorengeht, ja sogar eine starke gerinnungshemmende Wirkung des Fruchtwassers zu erkennen ist.

Um die Thermolabilität der Fruchtwasserthrombokinase zu prüfen und eine evtl. vorhandene Anwesenheit gegen die Gerinnung gerichteter Hemmfaktoren nachzuweisen, wurde das Fruchtwasser 15, 30 und 60 Minuten lang auf 57 Grad Celsius

erwärmt. Dabei zeigte sich bei zunehmender Dauer der Erwärmung eine starke Abnahme der Gerinnungsaktivität, d. h. eine ausgeprägte Thermolabilität des Enzyms. Nach 60 Minuten war sogar eine leichte Gerinnungshemmwirkung des Fruchtwassers nachzuweisen. Deutlicher wird die Wirkung gerinnungshemmender Faktoren, wenn man das Fruchtwasser 30, bzw. 60 Minuten kocht.

Herrn Professor Dr. R. FIKENTSCHER, Direktor an der II. Frauenklinik der Universität München, danke ich dafür, daß ich die Arbeit an seiner Klinik durchführen durfte.

Für die Überlassung des Themas, die Hilfsbereitschaft und die Anregungen während der Durchführung der Arbeit, gilt mein besonderer Dank Herrn Professor Dr. K. SEMM.

LITERATURVERZEICHNIS

1) ADANT, M., HERMAN, K. und WISSICQ, P.: L' injection intraveineuse de liquide amniotique au chien normal ou hépatectomisé.
Sang 27 (1959), 265

2) BELLER, F.K.: Die Gerinnungsverhältnisse bei den Schwangeren und beim Neugeborenen. J.A. Barth, Leipzig 1957

3) BELLER, F.K.: Merkblatt über Diagnose und Therapie afibrinogenämischer Blutungen.
Mitteil. Büro Geb.-Gynäk. Universitäts-Frauenklinik Basel 18 (1962), 444

4) BELLER, F.K.: Fibrinogenopathia intra partum.
Blut 9 (1963), 65

5) BONDI, J.: Über Fermente im Fruchtwasser.
Zbl. Gynäk. 27 (1903), 633

6) BRANDT-NIELSEN, E. und POULSEN, P.: Erfahrungen mit Fibrinogenbehandlung von afibrinogenämischen Blutungen.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 18 (1958), 443

7) BROZMAN, M.: Die thromboplastische Wirkung des Fruchtwassers.
Zbl. Gynäk. 83 (1961), 1922

8) CRON, R.S., KILKENNY, G.S., WIRTHWEIN, C. and EVRARD, J.R.: Amniotic fluid embolism.
Amer. J. Obstet. Gynec. 64 (1952), 1360

9) CROWDER, R.E., BILIS, E.S. and BROADBENT, J.S.: Management of treatened abortion; study of 100 cases.
Amer. J. Obstet. Gynec. 60 (1950), 896

10) ELSNER, P.: Fibrinolyse in Schwangerschaft und Geburt.
S. Karger, Basel 1957

11) ELSNER, P.: Das fibrinolytische System des Blutes während physiologischer und pathologischer Verhältnisse in der Geburt.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 18 (1958), 438

12) GRUNDMANN, E.: Die Fruchtwasserembolie.
Beitr. path. Anat. 117 (1957), 445

13) GRUNDMANN, E.: Fruchtwasserembolie.
Dtsch. med. Wschr. 84 (1959), 301
zit. MEYER I.R., Brasil. Med. 2 (1926), 301

14) HALSE, Th.: Beiträge zur Wirkung und Bedeutung des fibrinolytischen Potentials.
Z. ges. inn. Med. 2 (1947), 613

15) HAMMERSTEIN, J. und STEIN, F.: Fruchtwasserembolie als Todesursache sub partu.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 19 (1959), 765

16) HEGETSCHWEILER, O.W.: Das postpartuale Thrombose- und Eklampsiesyndrom.
Schweiz. med. Wschr. 86 (1956), 137

17) HELD, E.: Hämorrhagische Diathese mit Fibrinmangel in der Geburtshilfe. Schweiz. med. Wschr. 86 (1956), 241

18) HODGKINSON, C.P., MARGULIS, R.R. and LUZADRE, J.H.: Etiology and management of hyopfibrinogenemia of pregnancy.
J. Amer. med. Ass. 154 (1954), 557

19) JOHNSON hit. SZIRMAI, E.: Thrombokinaseähnliche Stoffe im Fruchtwasser und ihre Verwendung.
Klin. Wschr. 34 (1956), 149

20) JÜRGENS, J. und STEIN, F.: Intravasale Gerinnung als koagulopathisches Syndrom nach manueller Lösung der Plaszenta.
Schweiz. med. Wschr. 84 (1954), 3346

21) KLIMAN, A.: The prevention of the generalized Shwartzman reaction by fibrinolytic activity.
Arch. Path. 66 (1958), 715

22) KNOPP, zit. SZIRMAI, E.: Thrombokinaseähnliche Stoffe im Fruchtwasser und ihre Verwendung.
Klin. Wschr. 34 (1956), 149

23) MAEDA, K.: Über die Fermente im Fruchtwasser.
Biochem. Z. 144 (1924), 1

24) MALLORY, G.K., BLACKBURN, N., SPARLING, H.J. and NICKERSON: Maternal pulmonary embolism by amniotic fluid; report of 3 cases and discussion of Literature.
New. Engl. I.Med. 243 (1950), 583

25) MARTIN, R. and FANGER, H.: Pulmonary amniotic fluid embolism.
Amer. J. Obstet. Gynec. 67 (1954), 1148

26) NIESERT, H.W. und BACHMANN, F.: Untersuchungen zur Frage eines fibrinolytischen Fermentes in der Plazenta.
Zbl. Gynäk. 78 (1956), 649

27) NIESERT, H.W.: Schwere postpartale Blutungen durch Afibrinogenämie.
Z. Geburtsh. Gynäk. 146 (1956), 327

28) OPPELT, H.G. und BECK, L.: Blutgerinnungsstörungen bei der Geburt unter besonderer Berücksichtigung der Fibrinolyse.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 25 (1965), 46

29) PHILLIPS, L.L., MONTGOMERY, G. and TAYLOR, H.C.: The role of the fibrinolytic enzyme system in obstetrical afibrinogenemia
Amer. J. Obstet. Gynec. 73 (1957), 43

30) PFAU, P.: Shwartzman-Sanarellische Reaktion als Ursache schwerer Schock- und Blutungszustände in der Geburtshilfe
Geburtsh. u. Frauenheilk. 20 (1960), 689

Shwartzman-Sanarellische Reaktion bei febrilen Fehlgeburten und schweren Schock- und Blutungszuständen in der Geburtshilfe.
Gynaecologia 150 (1960), 17

31) PSCHYREMBEL, W.: über 4 Fälle von Afibrinogenämie.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 20 (1960), 498

32) REID, D.E., WEINER, A.E. and ROBY, C.C.: Coagulation defects associated with premature separation of normally implanted placenta. Amer. J. Obstet. Gynec. 60 (1950), 379

33) RENDELSTEIN, F.D.: die gerinnungsfördernde Eigenschaft des Fruchtwassers.
Wien. med. Wschr. 100 (1950), 533

34) RUNGE, H. und HARTERT, J.: Defibrinierung des Blutes als Ursache geburtshilflicher Blutungen.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 13 (1953), 861

35) RUNGE, H.: Störungen der Blutgerinnung als Ursache geburtshilflicher Blutungen.
Zbl. Gynäk. 76 (1954), 1376

36) RUNGE, H. und HARTERT, J.: Weitere Beobachtungen über das Vorkommen schwerer Blutungen postpartum als Folge von Gerinnungsstörungen.
Medizinische 37 (1956), 1289

37) RUSSMANN, A.: Über das Vorkommen von Fermenten im Fruchtwasser.
Diss. Würzburg 1914

38) SCHNEIDER, Ch. L.: Fibrin embolism (disseminated intravascular coagulation) and aetiology of eclampsia.
J. Obstet. Gynec. Brit. Emp. 58 (1951), 538

39) SCHNEIDER, Ch. L.: Ruptur of the basal (decidual) plate in abruptio placenta: A pathway of auto-extraction from the decidua into the maternal circulation.
Amer. J. Obstet. Gynec. 63 (1952), 1078

40) SCHNEIDER, Ch. L.: Coagulation defects in obstetrics shock: Meconium embolism and Heparin, fibrin embolism and defibrination.
Amer. J. Obstet. Gynec. 69 (1955), 758

41) SCHWENZER, A. W.: Defibrinierungsblutungen in der Geburtshilfe.
Dtsch. med. Wschr. 84 (1959), 2321

42) SCOTT, J. S.: Blood coagulation failure in obstetrics. Effects of dextrom and plasma. Brit. med. J. II (1955), 290

43) SEEGERS, W. H., and SCHNEIDER, Ch. L.: Nature of blood coagulation mechanism and its relationship to some unsolved problems in obstetrics and gynecology.
Amer. J. Obstet. Gynec. 61 (1951), 469

44) SEMPLE, R. E.: Changes in protein fractions of dog plasma after bleeding dextran infusion.
J. Lab. clin. Med. 45 (1955), 61

45) SHOTTON, D. M. and TAYLOR, C. W.: Pulmonary embolism by amniotic fluid (report of fatal case, together with review of literature).

46) SLUDER, H. M. and LOCK, F. S.: Sudden maternal death associated with amniotic fluid embolism
Amer. J. Obstet. Gynec. 64 (1952), 118

47) SLUNSKY, R.: Über die schädigende Einwirkung und die histologischen Veränderungen nach Fruchtwasserinfusion bei Kaninchen.
Z. Geburtsh. Gynäk. 152 (1959), 162

48) SLUNSKY, R.: Über einige histologische und Gerinnungspotentialveränderungen bei Kaninchen nach schneller Einspritzung von Amnionflüssigkeit und Fruchtwasser ausgetragener Schwangerschaften.
Z. Geburtsh. Gynäk. 156 (1961), 66

49) SLUNSKY, R.: Die schädigende Einwirkung von nativem Fruchtwasser nach experimenteller Embolie bei Kaninchen.
Z. Geburtsh. Gynäk. 157 (1961), 84 (a)

50) SLUNSKY, R.: Über die gerinnungsfördernde Wirkung von Fruchtwasser und Plazentaextrakten der frühen Schwangerschaften.
Z. Geburtsh. Gynäk. 156 (1961), 351 (b)

51) SLUNSKY, R. und MIREJOVSKY, P.: Experimentelle Fruchtwasserembolie.
Z. Geburtsh. Gynäk. 158 (1962), 319 (a)

52) SLUNSKY, R.: Über die Beeinflussung der thromboplastischen Aktivität des Fruchtwassers durch äußere Faktoren.
Zbl. Gynäk. 84 (1962), 218 (b)

53) SLUNSKY, R.: Blutgerinnungsstörungen in der Geburtshilfe.
J. A. Barth, Leipzig 1963

54) SOULIER, J. P.: Natural inhibitors of coagulation.
Sang 30 (1959), 262

55) SPARR, R. A. and PRITCHARD, J. A.: Studies to detect the escape of amniotic fluid into the maternal circulation during parturition.
Surg. Gynec. Obstet. 107 (1958), 560

56) STAMM, H.: Einführung in die Klinik der Fibrinolyse.
S. Karger, Basel 1962

57) STAMM, H., DAFLISCH, A. und MALL, M.: Diagnose und Therapie der Afibrinogenämie post partum.
Gynaecologia 156 (1963), 12

58) STEINER, P. E. and LUSHBAUGH, C. C.: Maternal pulmonary embolism by amniotic fluid as cause of obstetric shock and unexpected deaths in obstetrics.
J. Amer. med. Ass. 117 (1941), 1245

59) SZIRMAI, E.: Untersuchungen über die Beziehungen des Fruchtwassers zur Koagulation bei Schwangeren.
Z. ärztl. Fortb. 8 (1955), 268

60) SZIRMAI, E.: Thrombokinaseähnliche Stoffe im Fruchtwasser und ihre Verwendung.
Klin. Wschr. 34 (1956), 149

61) VANEK, J. und SOUSTEK, Z.: Über das Wesen der granulären Masse in den Lungengefäßen und dem Mechanismus des Todes bei Fruchtwasserembolie.
Zbl. allg. Path. path. Anat. 101 (1960), 462

62) VERSTRAETE, M.: L'action hemostatique du liquide amniotique.
Rev. belge Pathol. Médec. expér. Suppl. 21 (1951), 309

63) WATKINS, E.L.: Sudden maternal death from amniotic fluid embolism.
Amer. J. Obstet. Gynec. 56 (1948), 994

64) WEINER, A.E. and ROBY, C.C.: The hemostatic activity of amniotic fluid.
Science 110 (1949), 190

65) WEINER, A.E.: Incoagulable blood in severe premature separation of the placenta: a method of management.
Amer. J. Obstet. Gynec. 66 (1953), 475

66) WESTBROOK, O.C. and THOMAS, J.R.: Amniotic fluid embolism complicating late abortion.
Amer. J. Obstet. Gynec. 71 (1956), 447

67) WILLE, P.: Untersuchungen über das Vorkommen einer aktiven Thrombokinase im Fruchtwasser.
Zbl. Gynäk. (1956), 1514

68) WILLE, P.: Zur Erfassung des thromboplastischen Stadiums der Afibrinogenämie unter der Geburt.
Arch. Gynäk. 191 (1958), 37

69) WILLE, P.: Blutgerinnungsveränderungen nach gynäkologischen Operationen.
Zbl. Gynäk. 82 (1960), 1751

70) WÖHLISCH, E. und GRÜNING, W.: Über die Antithrombinwirkung der Serumproteine und ihre Beziehung zur Metathrombinbildung.

LEBENSLAUF

Geboren am 23. Juni 1937 in Bad Ziegenhals/OS als 2. Kind des Kaufmanns Erich Riedel und seiner Ehefrau Maria R., geb. Plisch.

Seit 1950 wohnhaft in Mindelheim/Schwaben. Hier Aufnahmeprüfung ins Humanistische Gymnasium und 1959 in Kempten/Allgäu Abitur.

1961 Vorphysikum in Würzburg. 1963 Physikum in Erlangen, anschließend klinische Semester in Würzburg, Wien und München. 1966 medizinisches Staatsexamen in München.